

## Katherine A. High, especialista mundial en teràpia gènica aplicada a l'hemofília

09/2007 - **Biologia.**

**"Encara són necessaris estudis que estableixin la seguretat de la transferència genètica"**

El passat mes de juliol Katherine A. High va participar, en la seva qualitat d'assessora, en la reunió de treball que els membres de Clinigene-NoE (Network of Excellence) van celebrar a la Facultat de Veterinària de la UAB i que va ser organitzada pel grup de recerca de la Dra. Fàtima Bosch, directora del CBATEG (Centre de Biotecnologia Animal i de Teràpia Gènica), membre d'aquesta xarxa d'excel·lència.



*És investigadora del Howard Hughes Medical Institute, entitat dedicada a la recerca mèdica sens ànim de lucre amb seu a Maryland, i directora del Centre per a Teràpies Cel·lulars i Moleculars de l'Hospital de Nens de Filadèlfia. La seva tasca ha estat dedicada a desvetllar les bases moleculars de l'hemofília, causada per una mutació genètica que impedeix una correcta coagulació de la sang. Ha treballat amb gossos afectats de forma natural per aquesta malaltia, demostrant que es pot tractar amb èxit transferint el gen del factor de coagulació de forma exògena mitjançant vectors virals.*

### **- A què fa referència el concepte de teràpia gènica? Ha variat molt en els últims anys?**

- La teràpia gènica és un nou tipus de teràpia en la qual l'agent actiu és un àcid nucleic (DNA o RNA) en comptes d'una proteïna o una molècula petita. Hi ha diferents tipus de teràpia gènica: les estratègies més comunes consisteixen en l'anomenada teràpia d'addició gènica, és a dir, la teràpia que lliura una còpia normal d'un gen que ha desaparegut o és defectuós en l'individu.

Una estratègia més recent és l'anomenada edició genètica, que usa enzims especials per produir un trencament al DNA que hi ha prop d'on està la mutació genètica. La reparació d'aquest trencament es realitza utilitzant un model original de gen proporcionat també durant la teràpia i amb els propis mecanismes de reparació de la cèl·lula. En aquesta estratègia, la correcció s'ha de realitzar en la cèl·lula que normalment produeix la proteïna, atès que únicament aquesta cèl·lula expressarà de forma adequada el gen un cop hagi estat corregit.

### **- Vostè ha aconseguit guarir gossos afectats d'hemofília mitjançant teràpia gènica. Quin és l'estat actual dels assajos en humans hemofílics?**

- Hem aconseguit aquests resultats utilitzant una estratègia d'addició de gens i ho hem fet posant aquest gen al fetge (on els factors de coagulació es formen normalment) o al múscle esquelètic. Hi ha gossos que porten 8 anys curats d'hemofília. En humans, hem provat la mateixa estratègia, però els resultats només han estat efectius durant 10 setmanes. En recerques que hem fet en els últims anys hem conclòs que això succeeix perquè es produeix una resposta immune contra el vector ("vehicle" que transporta el gen) utilitzat per lliurar el gen que codifica el factor de coagulació. Un assaig revisat serà provat pròximament per veure si podem bloquejar aquesta resposta i permetre una més duradora expressió del gen.

Pel que fa a la introducció del vector als múscles, encara no hem tingut oportunitat de realitzar un estudi clínic en pacients utilitzant un nou mètode desenvolupat en gossos que comportava un alt nivell d'expressió dels factors de coagulació. L'estudi més recent en humans, en què el vector va ser introduït mitjançant una injecció intramuscular, va mostrar que el procés era segur, però que els nivells de circulació del factor eren massa baixos per resultar terapèutics.

**- Les persones afectades de malalties incurables i els seus familiars tenen moltes esperances posades en la teràpia gènica. Què els hi diria?**

- Els diria que tinguin paciència. Generalment, les noves teràpies triguen al voltant de 20-30 anys a ser desenvolupades. Els primers assaigs de teràpia gènica en humans es van iniciar fa 15 anys i algunes malalties han estat tractades amb èxit. Potser el més important és que aquesta recerca ens ha permès fer una llista amb els problemes que han sorgit i que necessitem solucionar per poder estendre l'aplicació de la teràpia gènica a una sèrie de malalties. Això ens fa pensar que podrem obtenir èxit en el tractament de més malalties a mesura que solucionem aquests problemes.

**- Per a quines malalties està tenint un major percentatge d'èxit en humans?**

- Els exemples més clars els trobem en el camp del desordre immunodeficients, concretament en l'anomenat ADA-SCID. És fatal si no es tracta amb un trasplantament de medul·la òssia o substitució d'enzims. Amb la teràpia gènica s'han guarit aproximadament vuit nens amb aquesta malaltia que ara estan creixent i vivint a casa sense medicació. Uns 20 nens amb altre tipus d'immunodeficiència, la X-SCID, també han estat tractats amb èxit, però quatre d'aquests nens han desenvolupat una complicació seriosa, una síndrome similar a la leucèmia aguda, i un d'ells ha mort. Els esforços estan centrats en la modificació dels vectors per prevenir aquest tipus de complicació en el futur.

**-Quin són els principals reptes socials i ètics que planteja?**

- Potser un dels més importants és el relacionat amb el risc que el DNA transmeti a un pacient per raons terapèutiques passi a les cèl·lules reproductores (òvuls o espermatozous) i siguin transmesos a la següent generació. El perill en aquest cas és que la seqüència extra de DNA interfereixi amb el model d'expressió i de repressió de gen coordinat de forma precisa que es requereix per a un desenvolupament normal de l'embrió i del fetus i que això resulti en un defecte de naixement en el nou-nat del pacient tractat. Fins ara, no existeix cap evidència que això hagi succeït, però continuen sent necessaris estudis que estableixin la seguretat de la transferència genètica.

**- I Com veu el seu futur?**

- La teràpia gènica esdevindrà una de les estratègies triades per a les persones amb malalties genètiques. Alleugerirà els pacients i els permetrà tenir una vida més normal i saludable. La gent hauria de recordar que el desenvolupament de la teràpia dels anticossos monoclonals va trigar aproximadament 30 anys i també el trasplantament de medul·la òssia va portar molt de temps en esdevenir una aproximació terapèutica estàndard. O sigui, que l'important és reconèixer que el desenvolupament total de nous tipus de teràpies pot semblar lent, però cada pas endavant fa que l'objectiu estigui més a prop.

**Entrevista:** María Jesús Delgado

**Foto:** Antonio Zamora

Universitat Autònoma de Barcelona